



阿托伐他汀对老年脑梗死病人TLR4信号通路及认知功能的影响

董晓柳, 徐士军, 张秀清, 宋丽华

引用本文:

董晓柳,徐士军,张秀清,宋丽华. 阿托伐他汀对老年脑梗死病人TLR4信号通路及认知功能的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(6): 739-742.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.06.009>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

丹红注射液联合阿托伐他汀钙对急性脑梗死病人血清胱抑素C、同型半胱氨酸及尿酸的影响

Effect of Danhong injection combined with atorvastatin calcium on serum cystatin C, homocysteine and uric acid in patients with acute cerebral infarction

蚌埠医学院学报. 2022, 47(1): 33-37 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.01.008>

同型半胱氨酸、超敏C反应蛋白、低密度脂蛋白、三酰甘油、总胆固醇与急性脑梗死的关系研究

The relationships between the levels of homocysteine, hypersensitive C reactive protein, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides and total cholesterol and acute cerebral infarction

蚌埠医学院学报. 2016, 41(5): 623-625 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.05.022>

外周血高密度脂蛋白水平与糖尿病肾病病人炎性指标、肾功能及胰岛素抵抗的关系

Study on the correlation between the level of high density lipoprotein in peripheral blood and inflammatory index, renal function and insulin resistance in diabetic nephropathy

蚌埠医学院学报. 2022, 47(4): 491-495 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.04.016>

血清炎症因子在子痫前期病人发病中的作用机制及与氧化应激因子的相关性

Action mechanism of serum inflammatory factors in the pathogenesis of preeclampsia and its correlation with oxidative stress factors

蚌埠医学院学报. 2020, 45(6): 799-802 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.06.027>

低剂量阿托伐他汀联合依折麦布治疗缺血性卒中病人高脂血症的效果

Effect of low-dose of atorvastatin combined with ezetimibe in the treatment of hyperlipidemia in patients with ischemic stroke

蚌埠医学院学报. 2019, 44(10): 1352-1355 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.10.016>

阿托伐他汀对老年脑梗死病人 TLR4 信号通路及认知功能的影响

董晓柳,徐士军,张秀清,宋丽华

[摘要] **目的:**探讨老年脑梗死合并认知功能障碍病人 Toll 样受体 4(TLR4)信号通路的变化,以及阿托伐他汀在调节该通路中的作用及对认知功能的影响。**方法:**选择老年脑梗死合并认知功能障碍病人 98 例,随机分为观察组和对照组,各 49 例。对照组在常规治疗基础上,应用阿司匹林肠溶片治疗,观察组在常规治疗基础上采用阿司匹林肠溶片联合阿托伐他汀治疗,分别于治疗前及治疗后 6 个月比较 2 组病人认知功能状况、血清氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、TLR4 和核转录因子(NF)- κ B、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-6 的表达情况以及不良反应发生情况。**结果:**治疗后,2 组 TC、TG、LDL-C、HDL-C、ox-LDL、hs-CRP、TGF- β 1、TLR4、NF- κ B、TNF- α 和 IL-6 与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$);且观察组 TC、TG、LDL-C、ox-LDL、hs-CRP、TLR4、NF- κ B、TNF- α 和 IL-6 低于对照组,HDL-C、TGF- β 1 高于对照组($P < 0.01$)。治疗后,2 组 MMSE、MoCA 评分均较治疗前提高,且观察组高于对照组($P < 0.01$)。2 组病人不良反应:肝肾功能异常、头晕头痛、皮疹、肌痛、胃肠道反应的发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**TLR4 信号通路参与了老年脑梗死合并认知功能障碍的发生过程,阿托伐他汀治疗可通过调节 TLR4 信号通路对其发挥脑保护作用。

[关键词] 脑梗死;阿托伐他汀;认知功能障碍;Toll 样受体 4 信号通路

[中图分类号] R 743.3

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.06.009

Effect of atorvastatin on TLR4 signaling pathway and cognitive function in elderly patients with cerebral infarction

DONG Xiao-liu, XU Shi-jun, ZHANG Xiu-qing, SONG Li-hua

(Department of Neurorehabilitation, Tangshan People's Hospital, Tangshan Hebei 063001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the changes of Toll-like receptor 4 (TLR4) signaling pathway in elderly patients with cerebral infarction complicated with cognitive dysfunction, and the role of atorvastatin in regulating this pathway and its influence on cognitive function. **Methods:** A total of 98 elderly patients with cerebral infarction and cognitive dysfunction were randomly divided into the observation group and control group (49 cases in each group). The control group was treated with aspirin enteric-coated tablets on the basis of routine treatment, while the observation group was treated with aspirin enteric-coated tablets combined with atorvastatin on the basis of routine treatment. The cognitive function, serum oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), TLR4 and nuclear transcription factor (NF)- κ B, tumor necrosis factor (TNF)- α and interleukin (IL)-6 and the occurrence of adverse reactions in the two groups were compared before and six months after treatment.

Results: After treatment, there were statistically significant differences in the levels of TC, TG, LDL-C, HDL-C, ox-LDL, hs-CRP, TGF- β 1, TLR4, NF- κ B, TNF- α and IL-6 between the two groups compared with before treatment ($P < 0.05$ to $P < 0.01$); the levels of TC, TG, LDL-C, ox-LDL, hs-CRP, TLR4, NF- κ B, TNF- α and IL-6 in the observation group were lower than those in the control group, and the levels of HDL-C, TGF- β 1 were higher than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, the MMSE and MoCA scores in the two groups were improved compared with those before treatment, and which in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.01$). There were no significant differences in the incidence of adverse reactions such as abnormal liver and kidney function, dizziness and headache, rash, myalgia and gastrointestinal reactions between two groups ($P > 0.05$). **Conclusions:** The TLR4 signaling pathway is involved in the occurrence of cerebral infarction combined with cognitive dysfunction in elderly, and atorvastatin can exhibit the cerebral protective role in regulating TLR4 signaling pathway.

[Key words] cerebral infarction; atorvastatin; cognitive dysfunction; Toll-like receptor 4 signaling pathway

脑梗死是临床上常见的脑血管疾病,好发于老年人群,约 15% 病人会并发认知功能障碍,严重影响病人的身体健康和日常生活,其作为唯一可以人为预防及提早干预的认知障碍性疾病已经引起广泛关注,寻找有效的治疗药物成为关键。阿托伐他汀

[收稿日期] 2020-03-29 **[修回日期]** 2020-10-24

[基金项目] 河北省医学科学研究重点课题(20171288,20181217)

[作者单位] 河北省唐山市人民医院 神经康复科,063001

[作者简介] 董晓柳(1981-),女,副主任医师。

是目前临床最主流应用的调脂药物,在心脑血管疾病的一级、二级预防及治疗中已广泛应用^[1-2]。炎症反应在缺血性脑血管病中发挥着重要的作用, Toll 样受体 4 (TLR4) 是一种进化保守的模式识别受体,有研究^[3]发现,阿尔茨海默病病人脑组织及外周血中 TLR4 表达升高,表明 TLR4 参与阿尔茨海默病的病理过程,TLR4 与认知障碍的发生及发展存在相关性。本研究旨在探讨阿托伐他汀对老年脑梗死合并认知障碍病人的临床作用及相关机制。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择河北省唐山市人民医院 2014 年 2 月至 2016 年 12 月收治的脑梗死合并认知障碍病人 98 例,年龄 65 ~ 78 岁,平均(70.5 ± 2.3)岁,随机分为观察组和对照组。对照组在常规治疗的基础上,采用阿司匹林肠溶片单独治疗。观察组在常规治疗基础上,采用阿司匹林肠溶片联合阿托伐他汀治疗。纳入标准:(1)脑梗死均符合第四届全国脑血管病学术会议制定的临床诊断标准^[4],经临床表现、影像学检查确诊;(2)认知功能障碍诊断时,简易精神状态量表(MMSE)评分^[5] < 26 分,蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分^[5] < 26 分。排除标准:合并严重脏器功能不全、感染、免疫性疾病、肿瘤;合并脑出血及其他脑疾病;对阿司匹林或他汀类药物过敏;使用免疫制剂等。此次研究已取得病人及家属同意,且经医院伦理委员会通过。

1.2 方法 对照组病人口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20130078,规格

100 mg)治疗,每次 100 mg,每天 1 次。观察组病人采用阿司匹林肠溶片联合阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408,规格 20 mg)治疗,阿司匹林肠溶片用法同对照组,阿托伐他汀每次 20 mg,每天 1 次。2 组均连续用药 6 个月。

1.3 观察指标 于治疗前和治疗 6 个月,取病人空腹肘静脉血,用快速血脂检测仪检测 2 组病人总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。采用酶联免疫吸附法测定血清血清氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、转化生长因子-β1(TGF-β1)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、TLR4、核转录因子(NF)-κB、肿瘤坏死因子(TNF)-α 和白细胞介素(IL)-6 水平,试剂盒购自于 R&D Science(美国)公司,严格按照制造商说明操作。认知功能评定标准:(1)采用 MMSE 以及 MoCA 进行评定,满分为 30 分,分数越高,病人的认知功能越好^[6]。观察病人的不良反应:恶心呕吐、头晕头痛、皮疹、胃肠道反应、肝肾指标异常等。

1.4 统计学方法 采用 *t* 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2 组治疗前后血脂水平比较 治疗前,2 组病人血脂指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$),且观察组 TC、TG、LDL-C 低于对照组,HDL-C 高于对照组($P < 0.01$)(见表 1)。

表 1 2 组病人治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s$;mmol/L)

分组	<i>n</i>	TC	TG	LDL-C	HDL-C
治疗前					
对照组	49	5.45 ± 0.68	2.15 ± 0.37	2.23 ± 0.32	0.97 ± 0.09
观察组	49	5.51 ± 0.79	2.11 ± 0.35	2.19 ± 0.45	0.96 ± 0.10
<i>t</i>	—	0.40	0.55	0.51	0.52
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后					
对照组	49	4.63 ± 0.63 **	1.92 ± 0.29 **	2.09 ± 0.27 *	1.16 ± 0.13 **
观察组	49	4.06 ± 0.53 **	1.64 ± 0.28 **	1.78 ± 0.21 **	1.31 ± 0.15 **
<i>t</i>	—	4.85	4.86	6.34	5.29
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组内配对 *t* 检验:与治疗前比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 2 组治疗前后炎症相关因子及 TLR4 水平比较 治疗前,2 组 ox-LDL、hs-CRP、TGF-β1、TLR4、NF-κB、TNF-α 和 IL-6 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组 ox-LDL、hs-CRP、TGF-β1、

TLR4、NF-κB、TNF-α 和 IL-6 与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),且观察组 ox-LDL、hs-CRP、TLR4、NF-κB、TNF-α 和 IL-6 低于对照组,TGF-β1 高于对照组($P < 0.01$)(见表 2)。

表 2 2 组治疗前后炎症因子等及 TLR4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	ox-LDL/(ng/mL)	hs-CRP/(mg/L)	TGF- β 1/(pg/mL)	TLR4	NF- κ B/(ng/mL)	TNF- α /(mg/L)	IL-6/(ng/L)
治疗前								
对照组	49	121.72 \pm 14.31	8.35 \pm 1.46	189.50 \pm 20.23	5.12 \pm 0.65	22.13 \pm 4.12	15.86 \pm 2.63	26.83 \pm 5.42
观察组	49	121.45 \pm 13.84	8.41 \pm 1.57	190.49 \pm 21.20	5.14 \pm 0.71	22.05 \pm 3.96	15.91 \pm 2.57	26.79 \pm 4.16
<i>t</i>	—	0.10	0.20	0.24	0.15	0.10	0.10	0.04
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后								
对照组	49	99.24 \pm 10.28 **	4.27 \pm 1.19 **	204.71 \pm 15.18 **	4.06 \pm 0.37 **	17.67 \pm 1.89 **	11.02 \pm 1.78 **	22.47 \pm 6.01 **
观察组	49	83.06 \pm 11.17 **	2.52 \pm 0.83 **	231.93 \pm 18.24 **	2.31 \pm 0.15 **	13.28 \pm 1.73 **	8.26 \pm 1.45 **	19.20 \pm 4.38 **
<i>t</i>	—	7.46	8.44	8.03	30.68	11.99	8.42	3.08
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组内配对 *t* 检验;与治疗前比 * * *P* < 0.01

2.3 2 组治疗前后认知功能比较 治疗前,2 组病人 MMSE、MoCA 评分比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05);治疗后,2 组 MMSE、MoCA 均较治疗前提高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.01)(见表 3)。

表 3 2 组病人治疗前后认知功能比较($\bar{x} \pm s$;分)

分组	<i>n</i>	MMSE 评分	MoCA 评分
治疗前			
对照组	49	16.15 \pm 2.28	17.56 \pm 1.87
观察组	49	16.09 \pm 2.16	17.74 \pm 1.96
<i>t</i>	—	0.13	0.56
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05
治疗后			
对照组	49	20.07 \pm 1.36 **	21.37 \pm 1.15 **
观察组	49	24.38 \pm 1.54 **	25.01 \pm 1.64 **
<i>t</i>	—	14.64	12.72
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01

组内配对 *t* 检验;与治疗前比较 * * *P* < 0.01

2.4 2 组病人不良反应发生情况 2 组病人不良反应:肝肾功能障碍、头晕头痛、皮疹、肌痛、胃肠道反应的发生率比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)(见表 4)。

表 4 2 组病人不良反应比较[*n*;百分率(%)]

分组	<i>n</i>	肝肾功能障碍	头晕头痛	皮疹	肌痛	胃肠道反应
对照组	49	2(4.1)	4(8.2)	2(4.1)	2(4.1)	3(6.1)
观察组	49	1(2.0)	2(4.1)	1(2.0)	1(2.0)	2(4.1)
χ^2	—	0.34	0.71	0.34	0.34	0.21
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

脑梗死是血管性痴呆的常见病因,常伴有进行性认知功能减退^[7],脑梗死病人多存在不同程度认知功能障碍,严重影响生活质量^[8-9],同时也给家庭和社会带来极大的负担。血管性痴呆作为唯一的可干预的认知障碍,药物治疗是其常见的干预法。

脑缺血发生后可导致脑组织内微环境发生变化,如免疫炎症反应、细胞外基质和营养因子蛋白表达等。其中炎性细胞因子在脑缺血中发挥着双重作用,其作用的差异取决于被激活细胞的种类、神经炎症所持续的时间和所释放的细胞因子的性质^[10]。TLRs 属于模式识别受体,主要表达于各种免疫细胞,被激活后参与调节免疫反应,进而参与脑损伤后的神经修复及再生过程。TLR4 参与缺血性脑损伤的病理过程^[11-12]。神经炎症反应可引起促炎性细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等生成增加,而抗炎因子 TGF- β 1、IL-4、IL-10 等不足也可能促进了神经炎症反应。然而 IL-1 β 和 TNF- α 的神经毒性不仅可以损伤神经元和神经突触,反过来又激活 NF- κ B,活化的 NF- κ B 又可以诱导 IL-1 β 、TNF- α 等细胞因子表达,形成一个慢性神经炎症反应的恶性循环,致使炎症反应不断增强,神经元损伤,最终出现记忆力及认知功能障碍。研究^[13-16]认为在阿尔茨海默症病人和动物模型脑组织中 TLR4 的蛋白表达量明显增高,故考虑 TLR4 介导的炎症反应参与认知障碍的发生和发展,因此,通过抗炎药物抑制神经炎症反应、保护神经元,进而改善神经功能可能是一种潜在的改善认知障碍的防治策略。

他汀类药物最初作为调脂类药物广泛应用于临床,但随着研究的不断深入,发现其在稳定斑块、抗炎、抗栓、改善血管内皮功能、抗氧化等方面亦发挥

积极的作用^[17]。本研究结果显示,治疗6个月后,观察组TC、TG、LDL-C低于对照组,HDL-C高于对照组($P < 0.01$),说明阿托伐他汀对血脂改善效果显著;同时,治疗后观察组病人MMSE及MoCA评分高于对照组($P < 0.01$),说明阿托伐他汀对脑梗死合并认知障碍病人的认知水平存在改善作用,但其具体机制尚不完全明确。目前大量研究证实中枢神经炎症反应在认知障碍的发生和进展过程中发挥着关键作用,因此本研究检测了ox-LDL、hs-CRP、TGF- β 1、TLR4、NF- κ B、TNF- α 和IL-6等,以探讨阿托伐他汀对脑梗合并发认知障碍病人上述炎症指标的转归情况。TLR4是TLRs家族成员之一,研究^[18-20]表明TLR4可通过MyD88依赖通路和MyD88非依赖通路介导炎症反应参与脑缺血的发病过程;TLR4在一系列酶的作用下通过MyD88依赖通路使NF- κ B从细胞质移位入细胞核,从而导致炎症级联反应的发生^[21-22]。本研究结果显示,治疗后观察组病人血清ox-LDL、hs-CRP、TLR4、NF- κ B、TNF- α 和IL-6低于对照组,而TGF- β 1高于对照组($P < 0.01$),表明阿托伐他汀降低了TLR4信号通路介导的炎症反应。2组不良反应发生率比较无统计学意义($P > 0.05$),说明阿托伐他汀治疗脑梗死合并认知障碍病人是安全的。

总之,阿托伐他汀是治疗脑梗死合并认知障碍的有效方案,可在改善血脂状况的同时降低炎症因子水平、改善认知障碍,其可能的机制是通过调节TLR4信号通路起到脑保护作用,具有较高安全性。

[参 考 文 献]

- [1] OESTERLE A, LAUFS U, LIAO JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system[J]. *Circ Res*, 2017, 120(1): 229.
- [2] ALFONSI JE, HEGELE RA, GRYN SE. Pharmacogenetics of lipid-lowering agents: precision or indecision medicine? [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(5): 24.
- [3] YANG J, WISE L, FUKUCHI KI. TLR4 Cross-talk with NLRP3 inflammasome and complement signaling pathways in Alzheimer's disease[J]. *Front Immunol*, 2020, 23(11): 724.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(9): 710.
- [5] 冯玉婧, 袁建新, 杨秀平, 等. 老年腔隙性脑梗死病人尿液AD7c-NTP及血清C反应蛋白与血管性轻度认知障碍的相关性[J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(7): 866.
- [6] 周汝娟, 郭民旺, 汪小荣, 等. 干预高同型半胱氨酸水平对脑梗死后病人认知功能的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(8): 1064.
- [7] WAHID D, RABBANI H, INAM A, et al. A hemispheric comparison of cognitive dysfunction and sleep quality impairment in Middle Cerebral Artery infarction[J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36

(3): 511.

- [8] 宁晓明, 刘建妮, 曹金强. 中西药联合辅助治疗脑梗死后血管性痴呆的临床疗效及安全性[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(25): 68.
- [9] 陈建煌, 贝玉章, 卜桂文, 等. 丁苯酞联合奥拉西坦治疗急性脑梗死合并认知功能障碍的临床疗效研究[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(27): 39.
- [10] ANDRESEN L, THEODOROU K, GRUNEWALD SS, et al. Evaluation of the therapeutic potential of anti-TLR4-Antibody MTS510 in experimental stroke and significance of different routes of application[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148428.
- [11] CHEN S, YIN W, BI K, et al. MicroRNA 497 attenuates cerebral infarction in patients via the TLR4 and CREB signaling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1): 547.
- [12] HUANG L, CHEN C, ZHANG X, et al. Neuroprotective effect of curcumin against cerebral ischemia-reperfusion via mediating autophagy and inflammation [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 64(1): 129.
- [13] BADSHAH H, ALI T, KIM MO. Osmotin attenuates LPS-induced neuroinflammation and memory impairments via the TLR4/NF κ B signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 20(6): 24493.
- [14] CUI W, SUN C, MA Y, et al. Inhibition of TLR4 Induces M2 microglial polarization and provides neuroprotection via the NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 444.
- [15] SHI CX, JIN J, WANG XQ, et al. Sevoflurane attenuates brain damage through inhibiting autophagy and apoptosis in cerebral Ischemia-reperfusion rats [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(1): 123.
- [16] ZHANG Z, QIN P, DENG Y, et al. The novel estrogenic receptor GPR30 alleviates ischemic injury by inhibiting TLR4-mediated microglial inflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 206.
- [17] 韩蕊. 阿托伐他汀对于高龄冠状动脉供血患者血清炎症指标、血管内皮功能和疗效的影响[J]. *中国医药指南*, 2018, 16(2): 157.
- [18] YU Q, LI G, DING Q, et al. Irisin protects brain against ischemia/reperfusion injury through suppressing TLR4/MyD88 pathway [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(4): 346.
- [19] WU LR, LIU L, XIONG XY, et al. Vinpocetine alleviate cerebral ischemia/reperfusion injury by down-regulating TLR4/MyD88/NF- κ B signaling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80315.
- [20] FENG W. Tectorigenin attenuates cognitive impairments in mice with chronic cerebral ischemia by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2021, 85(7): 1665.
- [21] HU YH, WANG Y, WANG F, et al. SPOP negatively regulates Toll-like receptor-induced inflammation by disrupting MyD88 self-association [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(7): 1708.
- [22] GUO SX, LI WY, ZHOU G, et al. Polysaccharide of *Atractyodes macrocephala* Koidz regulates LPS-mediated mouse hepatitis through the TLR4-MyD88-NF κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107692.

(本 文 编 辑 刘 梦 楠)